



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 43 18 550.9
22 Anmeldetag: 4. 6. 93
43 Offenlegungstag: 8. 12. 94

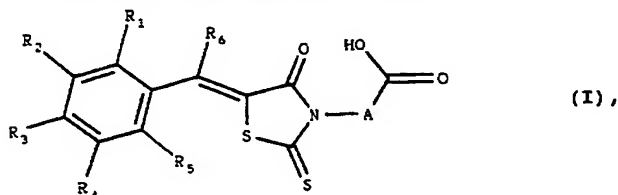
DE 43 18 550 A 1

71 Anmelder:
Boehringer Mannheim GmbH, 68305 Mannheim, DE

72 Erfinder:
Reiter, Rudolph, Dipl.-Bio-Chem. Dr., 69469
Weinheim, DE; Voss, Edgar, Dipl.-Chem. Dr., 68519
Viernheim, DE

54 Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

57 Die Erfindung betrifft Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren der allgemeinen Formel I



in der

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₆-Alkylrest, eine Hydroxygruppe, eine C₁-C₆-Acyloxygruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, einen Oxyalkylsäurerest mit 1-4 C-Atomen oder eine Benzoyloxygruppe darstellen, wobei die Benzoyloxygruppe entweder durch eine Gruppe X substituiert sein kann, wobei X Wasserstoff, eine Hydroxy-, C₁-C₄-Alkyl-, C₁-C₄-Alkoxy- oder Benzoyloxygruppe darstellt, oder die Phenylgruppe der Benzoyloxygruppe mit einer Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe kondensiert ist, oder

R₂ und R₃ zusammen eine Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe bedeuten,

R₆ ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₄-Alkylrest bedeutet, A entweder eine lineare oder verzweigte C₁-C₈-Alkylkette oder eine Gruppe >CH(R₇) darstellt, wobei R₇ einen linear n

oder verzweigten C₁-C₆-Alkylrest, einen Arylrest, einen Arylalkylrest, einen Heteroalkylrest oder einen Carboxyalkylrest bedeutet.

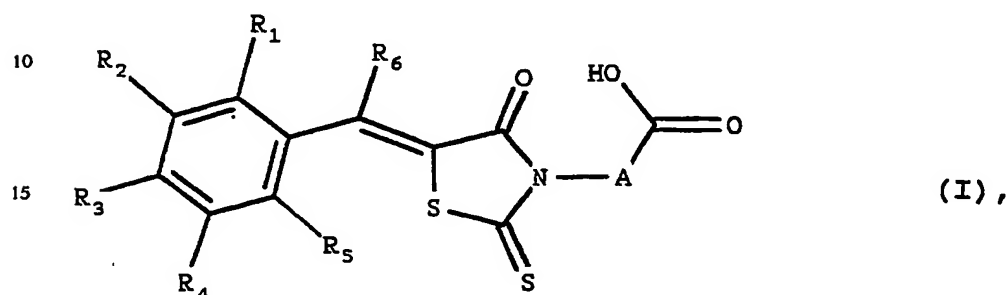
Verbindungen der Formel I sind zur Prophylaxe und Behandlung diabetischer Spätschäden sowie zur Prophylaxe und Behandlung von Atherosklerose und Arteriosklerose einsetzbar.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln

Die Erfindung betrifft Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren der allgemeinen Formel I



in der

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_6 -Alkylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_6 -Acyloxygruppe, eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe, einen Oxyalkylsäurerest mit 1-4 C-Atomen oder

eine Benzoyloxygruppe darstellen, wobei die Benzoyloxygruppe entweder durch eine Gruppe X substituiert sein kann, wobei X Wasserstoff, eine Hydroxy-, C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy- oder Benzoyloxygruppe darstellt, oder die Phenylgruppe der Benzoyloxygruppe mit einer Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe kondensiert ist, oder

R_2 und R_3 zusammen eine Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe bedeuten,

R_6 ein Wasserstoffatom oder einen C_1-C_4 -Alkylrest bedeutet,

A entweder eine lineare oder verzweigte C_1-C_8 -Alkylkette oder eine Gruppe $>CH(R_7)$ darstellt, wobei R_7 einen linearen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest, einen Arylrest, einen Arylalkylrest, einen Heteroalkylrest oder einen Carboxyalkylrest bedeutet, mit der Maßgabe, daß

a) R_2 und R_3 nicht gleichzeitig eine Alkoxygruppe sein können, wenn R_1, R_4, R_5 Wasserstoff und R_6 Wasserstoff oder Methyl bedeuten und A die oben genannte Bedeutung besitzt,

b) R_2 und R_3 zusammen keine Methylendioxygruppe sein können, wenn R_1, R_4, R_5 und R_6 Wasserstoff bedeuten und A die Ethylengruppe ist,

c) einer der Reste R_1 oder R_3 keine Hydroxy- oder Alkoxygruppe sein kann, wenn die verbleibenden Reste R_1 bis R_5 gleichzeitig Wasserstoff sind und R_6 sowie A die oben genannte Bedeutung besitzen,

d) R_2 und R_4 nicht die Methoxygruppe bedeuten können, wenn R_3 die Hydroxygruppe, R_1, R_5 sowie R_6 Wasserstoff und A die Methylengruppe sind,

e) R_2 nicht die Methoxy- und R_3 nicht die Hydroxygruppe sein können, wenn R_1, R_4, R_5 sowie R_6 Wasserstoff und A die Methyl- oder Ethylengruppe bedeutet oder A $>CH(R_7)$ ist, wobei R_7 die Methylthioethyl- oder die Carboxymethylgruppe darstellt,

f) R_1, R_2 oder R_3 kein Oxyalkylsäurerest sein kann, wenn R_6 Wasserstoff ist und A eine C_1-C_6 -Alkylkette bedeutet,

g) R_1 bis R_5 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, wenn A die Methylengruppe bedeutet,

h) R_3 nicht die Methylgruppe sein kann, wenn die verbleibenden Reste R_1, R_2, R_4 und R_5 Wasserstoff sind und A die Methylengruppe ist,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomergemische dieser Verbindungen.

Es wurde überraschend gefunden, daß die Verbindungen der Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Sie hemmen insbesondere die Bildung von AGE (Advanced Glycosylation Endproducts), deren Bedeutung für die Entstehung von diabetischen Spätkomplikationen gezeigt wurde (A. Cerami, Trends Biochem. Sci. 11, 311 (1986)).

So kann die nichtenzymatische Glykosylierung von Plasmaproteinen durch deren Inkubation mit Glucose in vitro simuliert werden, die Reinjektion dieser Proteine führt in vivo zu typischen diabetischen Spätschäden (H. Vlassara et al., Diabetes 41, Suppl. 1, 9A (1992)). AGE sind an der Verdickung der glomerulären Basismembran beteiligt, ein Prozeß verantwortlich für Niereninsuffizienz und Nierenversagen. Die nichtenzymatische Glykosylierung von Crystallin, einem Protein der Augenlinse, führt zu Änderungen der Tertiärstruktur und Polymerisation durch Oxidation von SH-Gruppen zu Disulfiden mit dem Resultat der diabetischen Kataraktbildung (V. Monnier, Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)). Die durch Endprodukte der nichtenzymatischen Glykosylierung hervorgerufene Quervernetzung von Proteinen vermindert die Löslichkeit von Kollagen und ist an der Sklerose von Blutgefäßen beteiligt (H. Rosenberg et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 91, 498 (1979)). Ein weitere Konsequenz ist das Einfangen von low density lipoproteins (M. Brownlee et al., Science 232, 1629 (1986)).

Die Lokalisation dieser LDL-Proteine an das Endothelium stellt eine starke Stimulation atherosklerotischer Prozesse dar (D. Steinberg et al., J. Clin. Invest. 88, 1785 (1991); D. Leake, Current Opinion in Lipidology, 2, 301 (1991)).

Verbindungen der Formel I sind geeignet zur Prophylaxe und Behandlung diabetischer Spätschäden (z. B. Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie) sowie zur Prophylaxe und Therapie von Atherosklerose und Arteriosklerose.

Es wurde gefunden, daß auch die folgenden, bereits ohne Angabe einer pharmakologischen Wirkung in der Literatur beschriebenen Verbindungen als Arzneimittel im Sinne der Erfindung einsetzbar sind:

Ester der 5-[(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)methylene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure und der 5-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methylene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure, die für analytische Zwecke als Substrate für Lipase und Esterase geprüft wurden, A. C. Richardson et al. (FEMS Microbiol. Lett. 90, 283 (1992); Chem Ind. (London), 1989, 106; PCT Appl., WO 8902473).

β -Carboxy-5-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinpropionsäure (B. Turkevich, Khim. Geterotsikl. Soedin., 1967, 657), 5-[(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)methylene]-4-oxo- α -methylthioethyl-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure (V. Yakubich et al., Farm. Zh. (Kiev), 1984, 40) und 5-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methylene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinpropionsäure (B. Turkevich et al., Fiziol. Aktiv. Veshchestva, 1969, 108)).

In der allgemeinen Formel I können die C_1-C_4 -, C_1-C_6 - und C_1-C_8 -Alkylreste in den genannten Alkyl-, Alkoxy-, Acyloxy-, Arylalkyl-, Heteroalkyl-, Oxyalkylsäure- oder Carboxyalkylresten geradkettig oder verzweigt sein. Vorzugsweise sind darunter die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl-, Pentyl- und Hexylreste zu verstehen.

Der Arylrest für den Substituenten R_7 in $>CH(R_7)$ für A bedeutet Phenyl, unsubstituiert oder substituiert mit ein oder zwei Resten, wobei diese Reste unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und eine Hydroxy-, Methyl- oder Methoxygruppe darstellen. Arylalkyl für den gleichen Substituenten bezeichnet einen Arylrest wie oben definiert verknüpft durch eine C_1-C_4 -Alkylgruppe wie oben definiert.

Heteroalkyl für den Substituenten R_7 in $>CH(R_7)$ für A bedeutet einen C_1-C_6 -Alkylrest mit Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel als Heteroatome. Vorzugsweise bedeutet Heteroalkyl Aminobutyl, Aminopropyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, Mercaptoethyl und Methylthioethyl. Heteroalkyl im Sinne der Erfindung bedeutet auch eine C_1-C_6 -Alkylgruppe substituiert durch eine Guanidino- oder Carboxylgruppe.

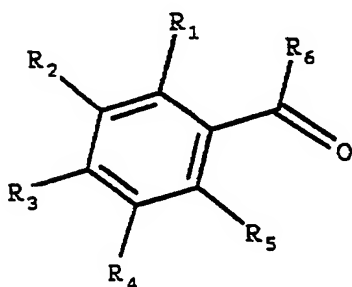
Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Verbindungen, in denen R_1 bis R_5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, einen C_1-C_4 -Alkylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_4 -Alkoxygruppe, eine C_1-C_4 -Acyloxygruppe oder eine Benzyloxygruppe bedeuten und A entweder eine lineare oder verzweigte C_1-C_6 -Alkylkette oder eine Gruppe $>CH(R_7)$ ist, wobei die betreffenden Verbindungen in der (R)- oder (S)-Konfiguration oder als Racemate vorliegen können, wenn R_7 einen linearen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest, einen Arylrest, einen Arylalkylrest, einen Heteroalkylrest oder einen Carboxyalkylrest bedeutet.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind weiterhin Verbindungen, in denen einer der Reste R_1 bis R_5 eine Benzyloxygruppe bedeutet, die durch eine Gruppe X substituiert sein kann, wobei X Wasserstoff, eine Hydroxy-, C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe darstellt oder einer der Reste R_1 bis R_5 eine Benzyloxygruppe bedeutet, deren Phenylgruppe mit einer Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe kondensiert ist.

Bevorzugt sind auch Verbindungen, in denen zwei der Reste R_1 bis R_5 , insbesondere die Reste R_1 und R_3 , R_1 und R_4 oder R_2 und R_3 , eine Benzyloxygruppe sind und die verbleibenden Reste der Substituenten R_1 bis R_5 Wasserstoff bedeuten. Ausgewählte Verbindungen sind auch solche, in denen einer der Reste R_1 bis R_5 eine Benzyloxygruppe, einer oder zwei der Reste R_1 bis R_5 eine Hydroxygruppe und die verbleibenden Reste R_1 bis R_5 Wasserstoff bedeuten.

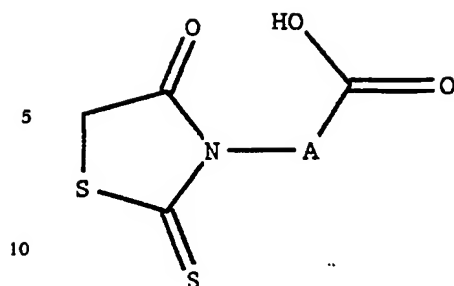
Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in denen drei der Reste R_1 bis R_5 gleichzeitig eine Hydroxygruppe bedeuten, insbesondere die Reste R_2 , R_3 und R_4 , und die verbleibenden Reste R_1 bis R_5 Wasserstoff sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1-R_5 , R_6 und A die oben genannten Bedeutungen besitzen, werden hergestellt, indem man in an sich bekannter Weise einen aromatischen Aldehyd oder ein Keton der Formel II



(II),

in der R_1 bis R_6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einem Rhodanincarbonsäurederivat der Formel III



(III),

in der A die oben genannte Bedeutung besitzt, kondensiert.

Die Reaktion wird üblicherweise in Gegenwart einer katalytischen Menge Base wie Natriumacetat oder Pyridin durchgeführt. Erfindungsgemäß wird als Katalysator Piperidiniumacetat unter wasserentziehenden Bedingungen, beispielsweise in Gegenwart wasserbindender Reagenzien wie Molekularsieb oder Natriumsulfat oder durch azeotrope Entwässerung, verwendet.

Beispiele von physiologisch verwendbaren Salzen der Verbindungen der Formel I sind Salze mit physiologisch verträglichen Basen. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie das Na-, K-, Ca- oder Tetramethylammoniumsalz.

Die Trennung der Racemate in die Enantiomeren kann analytisch, semipräparativ und präparativ chromatographisch auf geeigneten optisch aktiven Phasen mit gängigen Elutionsmitteln durchgeführt werden.

Als optisch aktive Phasen eignen sich beispielsweise optisch aktive Polyacrylamide oder Polymethacrylamide, z. T. auch an Kieselgel (z. B. ChiraSpher® von Merck, Chiralpak® OT/OP von Baker), Celluloseester/-carbamate (z. B. Chiracel® OB/OY von Baker/Daice), Phasen auf Cyclodextrin- oder Kronenetherbasis (z. B. Crownpak® von Daice) oder mikrokristallines Cellulosetriacetat (Merck).

Zu Enantiomeren der Verbindungen der Formel I kommt man auch, indem man in der Synthese der Verbindungen jeweils optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z. B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und /oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregelung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosis hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten. Der Wirkstoff kann in Form von Tabletten, Kapseln oder Injektionen gegeben werden.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung kommen außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I in Frage, die gegebenenfalls als racemische Gemische oder in optischer aktiver Form bzw. als reine R- und S-Enantiomere vorliegen können:

1. 5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]- α -(4-aminobutyl)-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure
2. 5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]- α -(4-guanidinopropyl)-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure
3. 5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinhexansäure
4. 5-[1-(3,4,5-Trihydroxyphenyl)ethyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure

Beispiel 1

5-[(3,4-Dihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidin-essigsäure (1)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1.91 g (10 mmol) Rhodaninessigsäure in einer Mischung aus 35 ml Toluol und 0.5 ml Dimethylformamid suspendiert. Nach Erwärmen auf 50°C gab man unter Rühren zu der Lösung 1.38 g (10 mmol) 3,4-Dihydroxybenzaldehyd und 100 mg Piperidiniumacetat. Die Mischung wurde für 5 Stunden am Wasserabscheider erhitzt (DC-Verlaufskontrolle, Toluol/Ethylformiat/Ameisensäure 5 : 4 : 1, Detektion durch DNPH). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt und aus Essigester/Isohexan umkristallisiert: 2.89 g (93%) 1, Schmp. 243°C (Zers.).

Beispiel 2

5-[(2,4-Dihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidin-essigsäure (2)

Analog zu Beispiel 1 aus Rhodaninessigsäure und 2,4-Dihydroxybenzaldehyd. Ausbeute 61%, Schmp. 230°C (Zers.).

5

Beispiel 3

5-[(4-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (3)

10

Analog zu Beispiel 1 aus Rhodaninessigsäure und 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd Ausbeute 84%, Schmp. 277—279°C.

Beispiel 4

15

5-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (4)

Analog zu Beispiel 1 aus Rhodaninessigsäure und Vanillin. Ausbeute 78%, Schmp. 263—265°C (Zers.) aus Methanol.

20

Beispiel 5

5-[[4-Hydroxy-3,5-(bis-1,1-dimethylethyl)phenyl]-methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (5)

25

Analog zu Beispiel 1 aus Rhodaninessigsäure und 3,5-Di-t-butyl-4-hydroxybenzaldehyd Ausbeute 68%, Schmp. 120—121°C

Beispiel 6

30

5-[(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (6)

Analog zu Beispiel 1 aus Rhodaninessigsäure und Syringaaldehyd. Ausbeute 68%, Schmp. 245—247°C (Essigester).

35

Beispiel 7

5-[1-(3,4-Methylendioxyphenyl)ethyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidin-essigsäure (7)

Analog zu Beispiel 1 aus 3,4-Methylendioxyacetophenon und Rhodaninessigsäure Ausbeute 94%, Schmp. 260°C (Zers.).

40

Beispiel 8

5-[1-(3,5-Dihydroxyphenyl)ethyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidin-essigsäure (8)

45

Analog zu Beispiel 1 aus Rhodaninessigsäure und 3,5-Dihydroxyacetophenon Ausbeute 83%, Schmp. 184—188°C.

Beispiel 9

50

5-[1-(4-Hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)ethyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (9)

Analog zu Beispiel 1 aus Rhodaninessigsäure und 4-Hydroxy-3,5-dimethoxyacetophenon Ausbeute 57%, Schmp. 205—207°C (Methanol)

55

Beispiel 10

5-[1-(4-Carboxymethoxyphenyl)ethyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (10)

60

Analog zu Beispiel 1 aus 4-Acetylphenoxyessigsäure (L. Berhenke et al., J. Am. Chem. Soc. 73, 4458 (1951)) und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 60%, Schmp. 112—115°C.

Beispiel 11

65

5-[1-[4-(3-Carboxypropoxy)phenyl]ethyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (11)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-(4-Acetylphenoxy)buttersäure (dargestellt nach der Methode von L. Berhenke, J.

Am. Chem. Soc. 73, 4458 (1951)) und Rhodaninessigsäure Ausbeute 20%, Schmp. 185—187°C.

Beispiel 12

5 5-[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)butylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidin-essigsäure (12)

Analog zu Beispiel 34 aus 3,4-Dimethoxybutyrophenon und Rhodaninessigsäure, Laufmittel Toluol/Dioxan 6 : 1 (1% Essigsäure), Ausbeute 31%, Schmp. 145—147°C.

10 Beispiel 13

5-[(4-Phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidin-essigsäure (13)

15 Analog zu Beispiel 1 aus 4-Benzoyloxybenzaldehyd und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 75%, Schmp. 205—206°C (Essigester).

Beispiel 14

20 5-[(3-Phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidin-essigsäure (14)

Analog zu Beispiel 1 aus 3-Benzoyloxybenzaldehyd und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 83%, Schmp. 178—181°C.

Beispiel 15

25 5-[[4-(3-Methoxyphenylmethoxy)phenyl]methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (15)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-(3-Methoxybenzyloxy)benzaldehyd und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 84%, Schmp. 191—193°C.

30

Beispiel 16

5-[[4-(4-Methoxyphenylmethoxy)phenyl]methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (16)

35 Analog zu Beispiel 1 aus 4-(4-Methoxybenzyloxy)benzaldehyd (W. DeWolf, Biochemistry 28, 3833 (1989)) und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 96%, Schmp. 172—173°C.

Beispiel 17

40 5-[[4-(3,4-Methylenedioxyphenylmethoxy)phenyl]methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (17)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-(3,4-Methylenedioxyphenylmethoxy)benzaldehyd (dargestellt aus 3,4-Methylenedioxybenzylchlorid und 4-Hydroxybenzaldehyd nach der Methode von W. DeWolf, Biochemistry 28, 3833 (1989)) und Rhodaninessigsäure Ausbeute 84%, Schmp. 206—207°C.

45

Beispiel 18

5-[[4-(4-Phenylmethoxyphenylmethoxy)phenyl]methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (18)

50 Analog zu Beispiel 1 aus 4-(4-Benzoyloxybenzyloxy)benzaldehyd (dargestellt nach der Methode von W. DeWolf, Biochemistry 28, 3833 (1989)) und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 87%, Schmp. 186°C.

Beispiel 19

55 5-[(3-Methoxy-4-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (19)

Analog zu Beispiel 1 aus Vanillinbenzylether (J. Chem. Soc. (London) 1930, 817) und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 86%, Schmp. 187—192°C.

60

Beispiel 20

5-[(4-Methoxy-3-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (20)

65 Analog zu Beispiel 1 aus Isovanillinbenzylether (J. Chem. Soc. (London) 1930, 817) und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 97%, 248—249°C.

Beispiel 21

5-[(3,5-Dimethoxy-4-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (21)

Analog zu Beispiel 1 aus Syringaaldehydbenzylether (N. Fumiaki et al., Mokuzai Gakkaishi 25, 735 (1979)) und Rhodaninessigsäure Ausbeute 76%, Schmp. 194—196°C.

Beispiel 22

5-[(2-Hydroxy-4-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (22)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-Benzyl oxy-2-hydroxybenzaldehyd (Reichstein et al., Helv. Chim. Acta 18, 816(1935)) und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 40%, Schmp. 256—258°C (Zers.).

Beispiel 23

5-[(3,5-Dimethyl-4-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (23)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzaldehyd und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 93%, Schmp. 214—215°C (Essigester).

Beispiel 24

5-[(3,5-Dihydroxy-4-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (24)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-Benzyl oxy-3,5-dihydroxybenzaldehyd und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 70%, Schmp. 178—180°C (Essigester).

4-Benzyl oxy-3,5-dihydroxybenzaldehyd

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 3.08 g (0.02 mol) Gallaldehyd in 100 ml absolutem Dimethylformamid gelöst, mit 6.0 g (0.06 mol) Kaliumhydrogencarbonat versetzt und unter Rühren 3.42 g (0.02 mol) Benzylbromid zugetropft. Nach 4.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft, in wenig Wasser suspendiert und zweimal mit 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten und filtrierten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand ergab nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Essigester/Isohexan 1 : 3): a) 0.22 g (4.5%) 3,4-Dibenzyl oxy-4-hydroxybenzaldehyd ($R_f = 0.58$, Essigester/Isohexan 1 : 2) und b) 2.76 g (45%) 4-Benzyl oxy-3,5-dihydroxybenzaldehyd ($R_f = 0.40$, Essigester/Isohexan 1 : 2).

Beispiel 25

5-[(2-Hydroxy-5-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (25)

Analog zu Beispiel 1 aus 5-Benzyl oxy-2-hydroxybenzaldehyd (dargestellt aus 2,5-Dihydroxybenzaldehyd nach der Methode von Reichstein, Helv. Chim. Acta 18, 816 (1935)) und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 92%, Schmp. 182°C (Zers.).

Beispiel 26

5-[(5-Hydroxy-2-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (26)

Analog zu Beispiel 1 aus 2-Benzyl oxy-5-hydroxybenzaldehyd (dargestellt aus 2,5-Dihydroxybenzaldehyd nach der Methode von Reichstein, Helv. Chim. Acta 18, 816 (1935)) und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 76%, Schmp. 193—194°C (Methanol).

Beispiel 27

5-[(2,4-bis-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (27)

Analog zu Beispiel 1 aus 2,4-Dibenzyl oxybenzaldehyd (Reichstein et al., Helv. Chim. Acta 18, 816 (1935)) und Rhodaninessigsäure Ausbeute 80%, Schmp. 228—230°C.

Beispiel 28

5-[(2,5-bis-phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (28)

Analog zu Beispiel 1 aus 2,5-Dibenzyl oxybenzaldehyd (dargestellt nach der Methode von Reichstein et al., Helv. Chim. Acta 18, 816 (1935)) und Rhodaninessigsäure Ausbeute 88%, Schmp. 196—198°C (Methanol).

Beispiel 29

5-[(3,4-bis-Phenylmethoxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure (29)

5 Analog zu Beispiel 1 aus 3,4-Dibenzylloxybenzaldehyd und Rhodaninessigsäure Ausbeute 85%, Schmp. 187—188°C (Methanol).

Beispiel 30

10 5-[(3,4,5-Triacetoxypheyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure (30)

Analog zu Beispiel 1 aus Triacetylallaldehyd (Chem. Ber. 85, 1118 (1952)) und Rhodaninessigsäure, Ausbeute 71%, Schmp. 201°C (Zers.) aus Toluol.

Beispiel 31

15 5-[(2,4,6-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure (31)

20 Analog zu Beispiel 1 aus Rhodaninessigsäure und Phloroglucinaldehyd Ausbeute 52%, Schmp. 179—181°C (Zers.).

Beispiel 32

25 5-[(2,3,4-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure (32)

Analog zu Beispiel 1 aus Pyrogallolaldehyd und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 81%, Schmp. 263°C (Zers.).

Beispiel 33

30 5-[(2,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure (33)

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 0.95 g (5 mmol) Rhodaninessigsäure in einer Mischung aus 20 ml Toluol und 0.2 ml Dimethylformamid suspendiert. Nach Erwärmen auf 50°C gab man unter Rühren zu der Lösung 0.77 g (5 mmol) 2,4,5-Trihydroxybenzaldehyd (Chem. Ber. 96, 309 (1963)) und 20 mg Piperidiniumacetat. Die Mischung wurde für 7 Stunden am Wasserabscheider erhitzt (DC-Verlaufskontrolle, Toluol/Ethylformiat/Ameisensäure 5 : 4 : 1, Detektion durch DNPH) bis keine weitere Umsetzung mehr feststellbar war. Die erhaltene dunkelrote Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft und durch flash-Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Toluol/Ethylformiat 5 : 4, 1% Ameisensäure) gereinigt. 0.37 g (23%) gelbe Kristalle, Schmp. 228—229°C (Zers.).

Beispiel 34

5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidininessigsäure (34)

45 Unter Stickstoffatmosphäre wurden 0.57 g (3.0 mmol) Rhodaninessigsäure, 0.47 g (3.0 mmol) Gallaldehyd und 0.44 g (3.0 mmol) Piperidiniumacetat in 40 ml Toluol gelöst. Unter Rühren wurde für 4 Stunden am Wasserabscheider erhitzt (DC-Verlaufskontrolle, Toluol/Ethylformiat/Ameisensäure 5 : 4 : 1, Detektion durch DNPH). Nach Abkühlung der Reaktionsmischung wurde das abgeschiedene Piperidiniumsalz abgesaugt, in 20 ml Ether suspendiert und mit 3.3 ml (3.4 mmol) 1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die Etherphase ergab nach Waschen mit ges. Natriumchloridlsg., Trocknung über Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum 0.83 g (85%) 34, Schmp. 250°C (Zers.).

Beispiel 35

55 5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinpropionsäure (35)

Analog zu Beispiel 33 aus Gallaldehyd und Rhodaninpropionsäure (Holmberg, C. r. Trav. Carlsberg Ser. chim. 22, 211 (1938)), Laufmittel Toluol/Ethylformiat 5 : 4 (1% Ameisensäure). Ausbeute 85%, Schmp. 220°C (Zers.).

Beispiel 36

60 5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinbutansäure (36)

65 Analog zu Beispiel 34 aus Gallaldehyd und Rhodaninbuttersäure (I. Kashkaval, Farm. Zh. (Kiev) 23, 20 (1968)). Ausbeute 85%, Schmp. 254°C (Zers.).

Beispiel 37

5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinpentansäure (37)

Analog zu Beispiel 34 aus Gallaldehyd und Rhodaninvaleriansäure. Ausbeute 81%, Schmp. 212–214°C (Zers.).

Beispiel 38

(R)-5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-a-phenyl-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (38)

Analog zu Beispiel 34 aus Gallaldehyd und (R)-a-Phenylrhodaninessigsäure. Ausbeute 74%, Schmp. 188°C (Zers.).

Beispiel 39

(S)-5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-a-methyl-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (39)

Analog zu Beispiel 34 aus Gallaldehyd und (S)-a-Methylrhodaninessigsäure (Holmberg, C. r. Trav. Carlsberg Ser. chim. 22, 211 (1938), Ausbeute 67%, Schmp. 190°C (Zers.).

Beispiel 40

(S)-5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-a-phenylmethyl-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (40)

Analog zu Beispiel 34 aus Gallaldehyd und (S)-a-Benzylrhodaninessigsäure (Zuber, Sorkin, Helv. Chim. Acta 35, 1744 (1952)). Ausbeute 96%, Schmp. 84–87°C (Zers.).

Beispiel 41

(R,S)-5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-a-(1-methylethyl)-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (41)

Analog zu Beispiel 34 aus Gallaldehyd und (R,S)-a-Isopropylrhodaninessigsäure (Zuber, Sorkin, Helv. Chim. Acta 35, 1744 (1952)). Ausbeute 52%, Schmp. 240°C (Zers.).

Beispiel 42

(R,S)-5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-a-[2-(methylthio)ethyl]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidinessigsäure (42)

Analog zu Beispiel 33 aus Gallaldehyd und (R,S)-a-Methylthioethylrhodaninessigsäure (V. Yakubich et al., Farm. Zh. (Kiev) 1984, 40), Laufmittel Toluol/Ethylformiat 5 : 4 (1% Ameisensäure). Ausbeute 67%, Schmp. 209–213°C (Zers.).

Beispiel 43

(S)-5-[(3,4,5-Trihydroxyphenyl)methylen]-a-carboxy-2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinbutansäure (43)

Analog zu Beispiel 33 aus Gallaldehyd und (S)-a-Carboxyrhodaninbutansäure (I. Frankov et al., Khim. Geterotsikl. Soedin. 19, 943 (1985)), Laufmittel Toluol/Ethylformiat 1 : 2 (2% Ameisensäure). Ausbeute 65%, Schmp. 217–219°C (Zers.).

Beispiel 44

5-[(2,5-Dihydroxyphenyl)methylen]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidin-essigsäure (44)

Analog zu Beispiel 1 aus 2,5-Dihydroxybenzaldehyd und Rhodaninessigsäure. Ausbeute 85%, Schmp. 205°C (Zers.) aus Wasser/Ethanol

Beispiel 45

(S)-5-[(4-Phenylmethoxyphenyl)methylen]-a-methyl-2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinessigsäure (45)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-Benzoyloxybenzaldehyd und (S)-a-Methylrhodaninessigsäure Ausbeute 83%, Schmp. 125–128°C.

Beispiel 46

5-[(4-Phenylmethoxyphenyl)methylen]-2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidin-propionsäure (46)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-Benzoyloxybenzaldehyd und Rhodaninpropionsäure. Ausbeute 94%, Schmp. 188–191°C.

Beispiel 47

5-[(4-Phenylmethoxyphenyl)methylen]-2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinbutansäure (47)

Analog zu Beispiel 1 aus 4-Benzoyloxybenzaldehyd und Rhodaninbuttersäure. Ausbeute 93%, Schmp. 171–172°C.

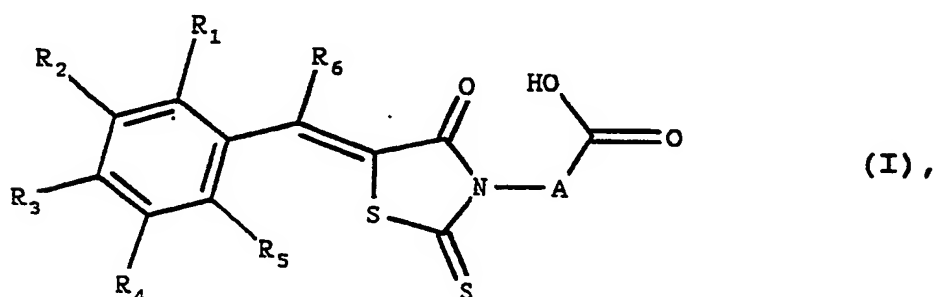
Beispiel 48

5-[(2-Hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl)methylen]-2-thioxo-4-oxo-3-thiazolidinessigsäure (48)

Analog zu Beispiel 1 aus 2-Hydroxy-4,6-dimethoxybenzaldehyd und Rhodaninessigsäure Ausbeute 63%, Schmp. 228°C (Zers.) aus Methanol.

Patentansprüche

1. Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren der allgemeinen Formel I



in der

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_6 -Alkylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_6 -Acyloxygruppe, eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe, einen Oxyalkylsäurerest mit 1–4 C-Atomen oder eine Benzyloxygruppe darstellen, wobei die Benzyloxygruppe entweder durch eine Gruppe X substituiert sein kann, wobei X Wasserstoff, eine Hydroxy-, C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy oder Benzyloxygruppe darstellt, oder die Phenylgruppe der Benzyloxygruppe mit einer Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe kondensiert ist, oder

R_2 und R_3 zusammen eine Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe bedeuten,

R_6 ein Wasserstoffatom oder einen C_1-C_4 -Alkylrest bedeutet,

A entweder eine lineare oder verzweigte C_1-C_8 -Alkylkette oder eine Gruppe $>CH(R_7)$ darstellt, wobei R_7 einen linearen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest, einen Arylrest, einen Arylalkylrest, einen Heteroalkylrest oder einen Carboxyalkylrest bedeutet,

mit der Maßgabe, daß

a) R_2 und R_3 nicht gleichzeitig eine Alkoxygruppe sein können, wenn R_1, R_4, R_5 Wasserstoff und R_6 Wasserstoff oder Methyl bedeuten und A die oben genannte Bedeutung besitzt,

b) R_2 und R_3 zusammen keine Methylendioxygruppe sein können, wenn R_1, R_4, R_5 und R_6 Wasserstoff bedeuten und A die Ethylengruppe ist,

c) einer der Reste R_1 oder R_3 keine Hydroxy- oder Alkoxygruppe sein kann, wenn die verbleibenden Reste R_1 bis R_5 gleichzeitig Wasserstoff sind und R_6 sowie A die oben genannte Bedeutung besitzen,

d) R_2 und R_4 nicht die Methoxygruppe bedeuten können, wenn R_3 die Hydroxygruppe, R_1, R_5 sowie R_6 Wasserstoff und A die Methylengruppe sind,

e) R_2 nicht die Methoxy- und R_3 nicht die Hydroxygruppe sein können, wenn R_1, R_4, R_5 sowie R_6 Wasserstoff und A die Methyl- oder Ethylengruppe bedeutet oder A $>CH(R_7)$ ist, wobei R_7 die Methylthioethyl- oder die Carboxymethylgruppe darstellt,

f) R_1, R_2 oder R_3 kein Oxyalkylsäurerest sein kann, wenn R_6 Wasserstoff ist und A eine C_1-C_6 -Alkylkette bedeutet,

g) R_1 bis R_5 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, wenn A die Methylengruppe bedeutet,

h) R_3 nicht die Methylgruppe sein kann, wenn die verbleibenden Reste R_1, R_2, R_4 und R_5 Wasserstoff sind und A die Methylengruppe ist,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze, Ester und optische Isomere.

2. Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren gemäß Anspruch 1, wobei in der allgemeinen Formel I R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, einen C_1-C_4 -Alkylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_4 -Alkoxygruppe, eine C_1-C_4 -Acyloxygruppe,

pe oder eine Benzyloxygruppe bedeuten.

3. Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren gemäß Ansprüche 1 oder 2, wobei in der allgemeinen Formel I einer der Reste R_1 bis R_5 eine Benzyloxygruppe bedeutet, die durch eine Gruppe X substituiert sein kann, wobei X Wasserstoff, eine Hydroxy-, C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy oder Benzyloxygruppe darstellt oder einer der Reste R_1 bis R_5 eine Benzyloxygruppe bedeutet, deren Phenylgruppe mit einer Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe kondensiert ist.

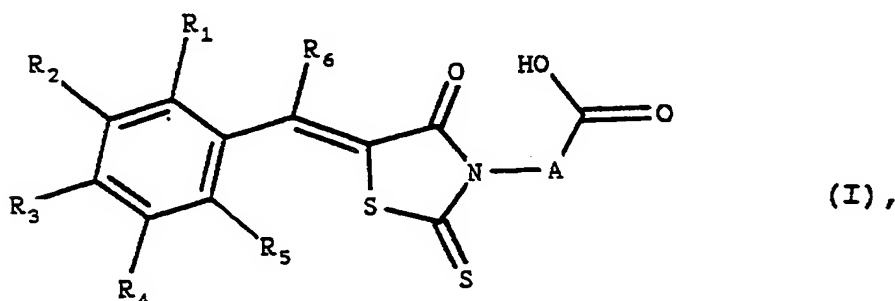
4. Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren gemäß der Ansprüche 1 oder 2, wobei in der allgemeinen Formel I zwei der Reste R_1 bis R_5 eine Benzyloxygruppe und die verbleibenden Reste der Substituenten R_1 bis R_5 Wasserstoff bedeuten.

5. Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren gemäß der Ansprüche 1 bis 3, wobei in der allgemeinen Formel I einer der Reste R_1 bis R_5 eine Benzyloxygruppe, einer oder zwei der Reste R_1 bis R_5 eine Hydroxygruppe und die verbleibenden Reste R_1 bis R_5 Wasserstoff bedeuten.

6. Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren gemäß Ansprüche 1 oder 2, wobei in der allgemeinen Formel I drei der Reste R_1 bis R_5 gleichzeitig eine Hydroxygruppe bedeuten und die verbleibenden Reste R_1 bis R_5 Wasserstoff sind.

7. Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren gemäß Anspruch 6, wobei R_2 , R_3 und R_4 eine Hydroxygruppe bedeuten sowie R_1 und R_5 Wasserstoff sind.

8. Verfahren zur Herstellung von Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren der allgemeinen Formel I



in der

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_6 -Alkylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_6 -Acyloxygruppe, eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe, einen Oxyalkylsäurerest mit 1-4 C-Atomen oder eine Benzyloxygruppe darstellen, wobei die Benzyloxygruppe entweder durch eine Gruppe X substituiert sein kann, wobei X Wasserstoff, eine Hydroxy-, C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe darstellt, oder die Phenylgruppe der Benzyloxygruppe mit einer Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe kondensiert ist,

oder

R_2 und R_3 zusammen eine Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe bedeuten,

R_6 ein Wasserstoffatom oder einen C_1-C_4 -Alkylrest bedeutet,

A entweder eine lineare oder verzweigte C_1-C_8 -Alkylkette oder eine Gruppe $>CH(R_7)$ darstellt, wobei R_7 einen linearen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest, einen Arylrest, einen Arylalkylrest, einen Heteroalkylrest oder einen Carboxyalkylrest bedeutet,

mit der Maßgabe, daß

a) R_2 und R_3 nicht gleichzeitig eine Alkoxygruppe sein können, wenn R_1 , R_4 , R_5 Wasserstoff und R_6 Wasserstoff oder Methyl bedeuten und A die oben genannte Bedeutung besitzt,

b) R_2 und R_3 zusammen keine Methylendioxygruppe sein können, wenn R_1 , R_4 , R_5 und R_6 Wasserstoff bedeuten und A die Ethylengruppe ist,

c) einer der Reste R_1 oder R_3 keine Hydroxy- oder Alkoxygruppe sein kann, wenn die verbleibenden Reste R_1 bis R_5 gleichzeitig Wasserstoff sind und R_6 sowie A die oben genannte Bedeutung besitzen,

d) R_2 und R_4 nicht die Methoxygruppe bedeuten können, wenn R_3 die Hydroxygruppe, R_1 , R_5 sowie R_6 Wasserstoff und A die Methylengruppe sind,

e) R_2 nicht die Methoxy- und R_3 nicht die Hydroxygruppe sein können, wenn R_1 , R_4 , R_5 sowie R_6 Wasserstoff und A die Methyl- oder Ethylengruppe bedeutet oder A $>CH(R_7)$ ist, wobei R_7 die Methylthioethyl- oder die Carboxymethylgruppe darstellt,

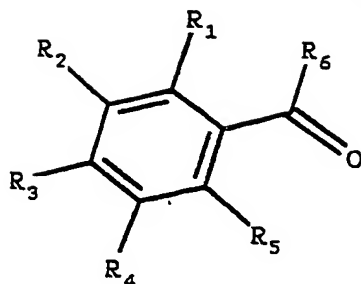
f) R_1 , R_2 oder R_3 kein Oxyalkylsäurerest sein kann, wenn R_6 Wasserstoff ist und A eine C_1-C_6 -Alkylkette bedeutet,

g) R_1 bis R_5 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können, wenn A die Methylengruppe bedeutet,

h) R_3 nicht die Methylgruppe sein kann, wenn die verbleibenden Reste R_1 , R_2 , R_4 und R_5 Wasserstoff sind und A die Methylengruppe ist,

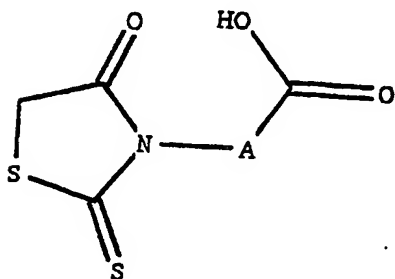
sowie deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester und optische Isomeren,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise einen aromatischen Aldehyd oder ein Keton der Formel II



(II),

in der R_1 bis R_6 die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit einem Rhodanincarbonsäurederivat der Formel III



(III),

in der A die oben genannte Bedeutung besitzt, in Gegenwart einer katalytischen Menge Base zur Reaktion bringt und anschließend die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in physiologisch verträgliche Salze oder Ester überführt und Racemate in Enantiomere spaltet.

9. Arzneimittel enthaltend neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren der allgemeinen Formel I

in der R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_6 -Alkylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_6 -Acyloxygruppe, eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe, einen Oxyalkylsäurerest mit 1-4 C-Atomen oder eine Benzyloxygruppe darstellen, wobei die Benzyloxygruppe entweder durch eine Gruppe X substituiert sein kann, wobei X Wasserstoff, eine Hydroxy-, C_1-C_4 -Alkyl-, C_1-C_4 -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe darstellt, oder die Phenylgruppe der Benzyloxygruppe mit einer Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe kondensiert ist,

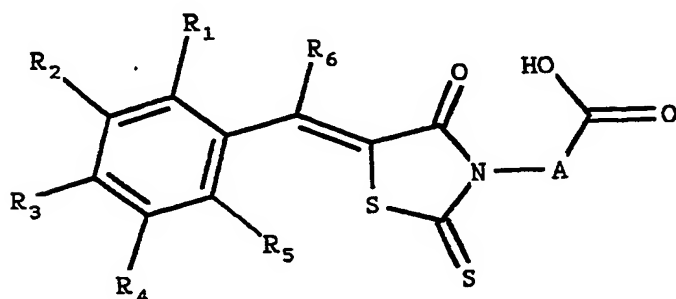
oder R_2 und R_3 zusammen eine Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe bedeuten,

R_6 ein Wasserstoffatom oder einen C_1-C_4 -Alkylrest bedeutet,

A entweder eine lineare oder verzweigte C_1-C_8 -Alkylkette oder eine Gruppe $>CH(R_7)$ darstellt, wobei R_7 einen linearen oder verzweigten C_1-C_6 -Alkylrest, einen Arylrest, einen Arylalkylrest, einen Heteroalkylrest oder einen Carboxyalkylrest bedeutet,

deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester oder deren optische Isomere.

10. Verwendung von Aryliden-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidincarbonsäuren der allgemeinen Formel I, deren physiologisch verträglicher Salze oder Ester oder deren optischer Isomere zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe oder Therapie diabetischer Spätschäden, Atherosklerose und Arteriosklerose, wobei in Formel I



(I),

in der

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 unabhängig voneinander gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom, einen C_1-C_6 -Alkylrest, eine Hydroxygruppe, eine C_1-C_6 -Acyloxygruppe, eine C_1-C_6 -Alkoxygruppe,

pe, einen Oxyalkylsäurerest mit 1–4 C-Atomen oder eine Benzyloxygruppe darstellen, wobei die Benzyloxygruppe entweder durch eine Gruppe X substituiert sein kann, wobei X Wasserstoff, eine Hydroxy-, C₁–C₄-Alkyl-, C₁–C₄-Alkoxy- oder Benzyloxygruppe darstellt, oder die Phenylgruppe der Benzyloxygruppe mit einer Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe kondensiert ist,

oder

R₂ und R₃ zusammen eine Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe bedeuten,

R₆ ein Wasserstoffatom oder einen C₁–C₄-Alkylrest bedeutet,

A entweder eine lineare oder verzweigte C₁–C₈-Alkylkette oder eine Gruppe >CH(R₇) darstellt, wobei R₇ einen linearen oder verzweigten C₁–C₆-Alkylrest, einen Arylrest, einen Arylalkylrest, einen Heteroalkylrest oder einen Carboxyalkylrest bedeutet.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

This Page Blank (uspto)